

电离辐射的非靶效应和延迟效应

左雅慧 童建

【摘要】 电离辐射的非靶效应和延迟效应是细胞对电离辐射反应的两种相互关联的表现。目前,对这两种效应的研究主要集中在辐射诱发的基因组不稳定性、旁效应、适应性反应三个方面。随着研究的深入,非靶效应和延迟效应在低剂量辐射效应领域越来越受到重视。为此对这两种效应的相互关系及其潜在的生物学意义作一简述。

【关键词】 辐射, 电离; 辐射效应; 辐射剂量

【中图分类号】 Q691.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0176-04

Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation

ZUO Ya-hui¹, TONG Jian²

(1. Laboratory of Radiobiology, Division of Radiology and Environmental Medicine, China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China; 2. Department of Toxicology, School of Radiation Medicine and Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China)

【Abstract】 Non-targeted and delayed effects are relative phenomena in cellular responses to ionizing radiation. These effects (bystander effects, genomic instability and adaptive responses) have been studied most extensively for radiation exposures. It is clear that adaptive responses, bystander effects and genomic instability will play an important role in the low dose-response to radiation. This review will provide a synthesis of the known, and proposed interrelationships amongst low-dose cellular responses to radiation. It also will examine the potential biological significance of non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation.

【Key words】 Radiation, ionizing; Radiation effects; Radiation dosage

1 引言

长期以来, DNA 作为辐射作用的靶分子是电离辐射的理论基础。然而,从 20 世纪 80 年代开始,文献报道并非所有的辐射效应都是由 DNA 分子上的直接靶效应所引起,单独照射细胞质也能导致突变和细胞的遗传改变,并可在临近的未受照细胞中观察到,这就是非靶效应^[1]。非靶效应可通过旁效应来证实,其生物学终点包括染色体改变、基因突变和基因转录的改变。延迟效应可通过基因组不稳定性表现出来,这个现象的特征是受照后的细胞经过很长时间会出现染色体的改变;另一种形式的延迟效应是适应性反应,这种反应可影响辐射后的多种毒性效应。电离辐射的非靶效应和延迟效应是细胞对电离辐射反应的两种相互关联的表现^[2]。目

前,对低剂量的细胞反应研究主要集中在辐射诱发的基因组不稳定性、旁效应、适应性反应这三个方面。随着研究的深入,非靶效应和延迟效应在低剂量辐射效应领域越来越受到重视。

2 辐射诱发的基因组不稳定性

辐射诱发的基因组不稳定性是指细胞在受到照射后,在某一延迟时间内发生在受照细胞子代中的遗传效应。在哺乳动物中,基因组不稳定性特征是基因组中突变频率的增加,表现为各种类型的异常改变,如单核苷酸突变、基因组拷贝数增加或减少、基因扩增、重排和缺失。可供检测的生物学终点有染色体改变、微核形成、基因突变和扩增、克隆形成率的减少、小卫星和微卫星^[3]。就染色体改变而言,基因组不稳定性表现为:在鼠造血干细胞经高传能线密度(linear energy transfer, LET)照射后出现染色体畸变延迟;在经低 LET 照射后的小鼠胚胎细胞中也观察到了相似的现象,这些研究还扩展到了其他动物细胞和人细胞^[4]。

作者单位: 1. 030006 太原, 中国辐射防护研究院放射医学与环境医学研究所辐射生物效应研究室(左雅慧); 2. 215123, 苏州大学放射医学与公共卫生学院卫生毒理学教研室(童建)

通讯作者: 童建(E-mail: tongjian@suda.edu.cn)

在首次提出小鼠胚胎中的染色体不稳定性后,有关辐射诱发基因组不稳定性的体外研究更广泛与深入,并且发现不同品质的射线都会增加受照细胞子代中的染色体畸变频率。Waslon 等^[8]报道,将受照细胞体外照射后移植到受体动物,不但体外诱发的不稳定性能够被传送到体内,而且也能在未受照细胞中诱发不稳定性。

3 辐射诱发的旁效应

旁效应是指未直接受照射的细胞可由受照细胞产生的一些信号或分泌的一些物质产生与直接受照细胞类似的辐射效应。效应的生物终点包括染色体重排、突变、姊妹染色体互换、细胞转化、微核和细胞凋亡、基因表达以及基因组不稳定性等^[9]。

目前,已观察到的旁效应有低剂量 α 粒子照射后的旁效应、细胞质受照后的旁效应、带电粒子微束照射后的旁效应和受照细胞培养基传递的旁效应^[9]。Zhou 等^[10]实验显示,20%随机选择的AI细胞受 α 粒子照射后导致比预期高两倍的突变发生;聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)分析显示,诱发的突变类型与自发的明显不同。Belyakov 等^[7]利用微束装置对单个成纤维细胞的精确定位和检测,发现 α 粒子微束照射后3d,在数量为600~800的细胞群体中,即使仅有一个细胞的细胞核受到照射,仍会多出80~100个辐射损伤细胞,比对照组的细胞损伤水平增加了2~3倍。

4 辐射诱发的适应性反应

适应性反应是指细胞预先接受小剂量刺激后,在一段时间内能够对大剂量照射产生一定的保护作用。这种反应常表现为对随后作用的大剂量照射产生遗传损伤效应的减弱,包括染色体损伤的减少、基因突变率、恶性转化率或肿瘤生长速率的降低、细胞周期调控基因的表达变化等。适应性反应可检测的生物学终点有细胞死亡、转换、突变等^[9]。

与基因组不稳定性及旁效应相比,辐射诱发的适应性反应的研究资料较少。有学者将外周血淋巴细胞预先培养在含³H标记的脱氧核苷的培养基中,随后接受一个高剂量的X射线照射,发现细胞中的染色体突变频率减少,这个现象后来被许多实验室以不同的检测方法所证实。低剂量适应性反应主要发生在低LET的 γ 射线和X射线照射的情况下,

该反应在哺乳动物细胞中的诱导或引发剂量为10~50 mGy^[3]。Zhou 等^[10]用哥伦比亚大学的带电粒子微束装置预先给予细胞一个低剂量的X射线照射,4h后使其接受一定剂量的 α 粒子照射,发现畸变率降低。综合相关研究,多数适应性反应是在诱发剂量为0.5~20 mGy的范围中被观察到,而且这种反应通常发生在周期性变化的细胞中^[11]。适应性反应作为细胞的早期反应,一般在照后4~6h达高峰,可持续20h以上^[9]。目前,还未见中子、 α 粒子等高LET辐射诱发适应性反应的实验报道。

5 电离辐射的非靶效应和延迟效应的机制

5.1 辐射诱发的基因组不稳定性

虽然大量的实验数据证明了辐射诱发基因组不稳定性的存在,但潜在的生物学机制目前仍不十分清楚。研究证实,活性氧的持续增加可能是基因组不稳定性的一种诱因。Roy 等^[12]研究显示,与在正常的20%的氧浓度条件下培养的人胚胎细胞相比,组织缺氧大大减少了X射线诱导的延迟效应,尤其是细胞死亡和染色体畸变。大剂量电离辐射导致的胞外信号转导的中断也可能是基因组不稳定性的一种诱导机制。研究表明,周围的正常组织或细胞释放的“正向”调节信号可以抑制细胞的恶性转化^[13]。

5.2 辐射诱发的旁效应

目前,有关辐射诱发旁效应机制的研究有两种模型:一种是由细胞间的信号转导连接所介导的;另一种是受照射细胞培养基中的转移因子所介导的,受照细胞释放的细胞因子和生长刺激因子可对未照射细胞产生作用^[14]。Shao 等^[12]证实,一氧化氮参与培养基介导的细胞增殖和微核旁效应,观察到用一氧化氮清除剂PTIO(2-phenyl-4,4,5,5-tetramethylimidazole-1-oxyl-3-oxide)处理细胞可导致旁效应的消失;使用自由基清除剂二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)和细胞间通讯阻断剂六氯化苯预处理细胞,对 α 粒子照射诱发的旁效应有抑制作用。

5.3 辐射的适应性反应

关于辐射诱发适应性反应的机制未完全明确。研究表明,适应性反应依赖与DNA损伤应答有关的蛋白质合成。在适应性反应中,DNA损伤应答的弱化以及DNA修复蛋白的表达是十分明显的。另一个调节因素可能与复杂的细胞因子的信号转导

有关^[4]。Khodarev 等^[13]研究发现, STAT 1 蛋白(细胞因子、干扰素信号转导途径的组成成分)在抗辐射肿瘤细胞中表达上调,同时可给予辐射敏感细胞的辐射抗性。

6 辐射诱发基因组不稳定性、旁效应和适应性反应之间的关系

辐射诱发的基因组不稳定性、旁效应和适应性反应之间有很多共同之处:首先是有共同的生物学终点;并且诱发这三种反应的初始剂量都很小;另外,它们都缺乏剂量效应关系。这三种现象可能是细胞对辐射反应的不同表现。

6.1 基因组不稳定性与旁效应的关系

这两个效应具有许多相同的生物学终点,如诱发染色体重排、微核和突变增加、细胞转化和细胞死亡等。用受照细胞的培养液培养人角质细胞可以诱导延迟的致死突变;屏蔽后的骨髓用致死剂量的 α 粒子照射,发现屏蔽部分的后代细胞也出现了高水平的基因组不稳定性所特有的非克隆性染色体和染色单体畸变;暴露于旁观者信号的细胞群体中受影响的细胞数目非常高,而且与电离辐射直接诱发基因组不稳定性细胞的数目在同一个数量级上,提示旁观者因子或旁观者信号可能是辐射诱导基因组不稳定性的机制之一^[14]。

6.2 旁效应与适应性反应的关系

Sawant 等^[15]通过微束实验报道了旁效应和适应性反应两者的关系。实验表明,低 LET 辐射诱发的适应性反应抑制了 α 粒子诱发旁效应的损伤,当细胞受到 4 个 $^3\text{H}^+$ 粒子穿透后,旁效应现象很快就发生,然而随后的适应性反应又明显地减弱了旁效应的发生。Zhou 等^[16]测定了中国仓鼠卵巢细胞经高 LET 和低 LET 射线照射后延迟反应阶段的突变率,设计了两个实验方案来解释旁效应和适应性反应的关系:①所有细胞预先经 0.1Gy 的 X 射线处理后 4 h,预处理细胞中 10%的细胞吸收 20 个 α 粒子的照射剂量;②细胞总数中 10%的单个细胞用 1 个 α 粒子处理,4 h 后再给予 3 Gy X 射线的照射,结果表明,方案①中突变率明显减少,显示旁效应中存在适应性反应;方案②中突变率增加,显示旁效应细胞中出现了协同作用。实验结果揭示两种现象都与 DNA 修复过程相关,但还需大量的实验数据来证明。

上述研究中,活性氧基团在辐射诱发的基因组不稳定性、旁效应、适应性反应中都起到了重要的作用。活性氧基团的产生和氧化反应信号通路的形成是连接电离辐射非靶效应和延迟反应的纽带。

7 电离辐射的非靶效应和延迟效应的潜在生物学意义

辐射诱导基因组发生的不稳定性改变是多级致癌理论中的关键步骤,其对辐射致癌的影响是双向的动态平衡过程。揭示基因组不稳定性发生的原因可为探讨辐射致癌机理提供研究途径。旁效应的重要性在于辐射效应的靶要比细胞核大得多。如果低剂量的旁效应在体内得到证实,可能需要重新建立低剂量照射的危险评估模型。旁效应机制的研究,将对辐射防护领域的研究产生影响,同时还可望为临床肿瘤放射治疗最优化及辐射防护标准的修订等提供科学依据。

8 结语

电离辐射的非靶效应和延迟效应是细胞对电离辐射反应的两种表现,它们相互关联。活性氧的产生是连接电离辐射非靶效应和延迟效应的桥梁。目前,有关电离辐射的非靶效应和延迟效应的研究多数是在离体细胞中进行,而对体内研究较少。阐明辐射诱发的基因组不稳定性、旁效应及适应性反应的潜在的生物学机制及其相互作用关系,将为辐射健康危险评价、肿瘤放射治疗最优化以及辐射防护等提供新的理论依据。

参 考 文 献

- 1 McBride WH, Chiang CS, Olson JL, et al. A sense of danger from radiation. *Radiat Res*, 2004, 162(1): 1-19.
- 2 Preston RJ. Bystander effects, genomic instability, adaptive response, and cancer risk assessment for radiation and chemical exposures. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 207(Suppl2): 550-556.
- 3 周永增. 辐射防护的生物学基础. *辐射防护通讯*, 2006, 26(4): 1-7.
- 4 Kadhim MA, Moore SR, Goodwin EH. Interrelationships amongst radiation-induced genomic instability, bystander effects, and the adaptive response. *Mutat Res*, 2004, 568(1): 21-32.
- 5 Waston CE, Poccock DA, Papworth D, et al. In vivo chromosomal instability and transmissible aberrations in the progeny of haemopoietic stem cells induced by high and low-LET radiations. *Int J Radiat Biol*, 2001, 77(4): 409-417.
- 6 Zhou H, Pehrson GR, Charles A, et al. Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci*, 2000, 97(5): 2099-2104.

- 7 Belyakov OV, Malcolmson AM, Folkard M, et al. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts. *Br J Cancer*, 2001, 84(5): 674-679.
- 8 Zhou H, Randers-Pehrson G, Geard C, et al. Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells. *Radiat Res*, 2003, 160(5): 512-516.
- 9 Roy K, Kodama S, Suzuki K, et al. Hypoxia relieves X-ray-induced delayed effects in normal human embryo cells. *Radiat Res*, 2000, 154(6): 659-666.
- 10 Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment, a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. *Radiat Res*, 2001, 156(5): 618-627.
- 11 Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiat Res*, 2003, 159(5): 567-580.
- 12 Shao C, Stewart V, Folkard M, et al. Nitric oxide-mediated signaling in the bystander response of individually targeted glioma cells. *Cancer Res*, 2003, 63(23): 8437-8442.
- 13 Khodarev N, Beckett M, Labay E, et al. STAT1 is overexpressed in tumors selected for radioresistance and confers protection from radiation in transduced sensitive cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(6): 1714-1719.
- 14 Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effect: past history and future directions. *Radiat Res*, 2001, 155(6): 759-767.
- 15 Sawant S, Randers-Pehrson G, Geard C, et al. The bystander effect in radiation oncogenesis. I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat Res*, 2001, 155(3): 397-401.

(收稿日期: 2007-01-09)

白细胞介素24的研究进展

刘永哲 金顺子

【摘要】 白细胞介素 24 是白细胞介素 10 家族的成员, 其除细胞因子本质外, 还能够诱导不同的肿瘤细胞凋亡, 而对正常细胞没有影响。它能促进旁观者抗肿瘤效应, 在动物模型中能抑制肿瘤生长和血管形成, 具有辐射增敏作用和调节免疫反应作用。

【关键词】 白细胞介素类; 细胞凋亡; 辐射耐受性

【中图分类号】 Q691 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)03-0179-04

Progress of interleukin-24 study

LIU Yong-zhe, JIN Shun-zi

(Key Laboratory of Radiobiology, Ministry of Health, School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, China)

【Abstract】 Interleukin-24 (IL-24) is a member of interleukin-10 family. Besides its character as a cytokine, IL-24 could induce apoptosis of different kinds of tumor cells without any harmful effects to normal cells. IL-24 could both promote bystander anti-tumor effect, inhibit tumor growth and angiogenesis in animal models. It also has effects of radiosensitization and immunoregulation.

【Key words】 Interleukins; Apoptosis; Radiation tolerance

肿瘤的基因治疗是将对肿瘤有直接或间接杀伤作用的基因经载体转入体内, 在肿瘤的生长部位进行表达, 杀伤肿瘤。目前, 选择有效的目的基因成为研究的热点。白细胞介素 24(interleukin-24, IL-24)能够通过不同的途径抑制肿瘤, 并且能够提高肿瘤细胞的辐射敏感性, 而对正常细胞没有影响。在此, 对 IL-24 基因的研究现状进行综述, 以期为

肿瘤治疗方案的研究提供新的思路。

1 IL-24 的来源及免疫学功能

1995 年, 美国哥伦比亚大学的 Jiang 等^[1]报道, 经干扰素-β(interferon-beta, IFN-β)和 mezerein 共同处理过的人黑色素瘤细胞株 HO-1 能够产生一种新的基因——黑色素瘤分化相关基因 7(melanoma differentiation-associated gene 7, MDA-7)。根据染色体定位、转录调控和蛋白表达等特征, 2002 年由 Caudell 等^[2]提出将其重新命名为 IL-24 基因。人

作者单位: 130021 长春, 吉林大学公共卫生学院 卫生部放射生物学重点实验室

通讯作者: 金顺子(E-mail: shunzij@yahoo.com.cn)